Aus der Medizinischen Klinik der Universität Marburg.
Direktor: Prof. Dr. Schwenkenbecher.

Das Resorptionsvermögen der normalen menschlichen Haut für Borsäure.

—

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde in der Zahnheilkunde

der

Hohen Medizinischen Fakultät der Universität Marburg.

Vorgelegt von

Carl Hahn
Zahnarzt aus Hersfeld.

Marburg 1933.

Druck von Ludwig Funks Buchdruckerei in Hersfeld

Angenommen von der Medizinischen Fakultät Marburg
am 8. 3. 1933.
Gedruckt mit Genehmigung der Fakultät.
Referent: Professor Dr. Schwenkenbecher.

Meinen lieben Eltern
in Dankbarkeit
gewidmet

Das Resorptionsvermögen der normalen menschlichen Haut für Borsäure.

Einleitung.

Das Resorptionsvermögen der Haut ist besonders seit den 70er Jahren des vorigen Jahrhunderts Gegenstand zahlreicher Untersuchungen, wie aus der umfangreichen einschlägigen Literatur ersichtlich ist. Die Arbeiten sind teils von physiologischen, teils von pharmakologischen Gesichtspunkten unternommen worden. Sinn und Ziel der Untersuchungen war im wesentlichen, auf Grund der im wissenschaftlichen Experiment erzielten Ergebnisse die physiologischen Voraussetzungen und Grundlagen, sowie etwaige neue Mittel und Möglichkeiten für die Haut- und Balneotherapie zu finden. Aus der Fülle der Arbeiten, die sich mit Hilfe der verschiedensten Methoden um die Lösung der Aufgabe bemüht haben, können wir nur dasjenige anführen, was irgendwie Beziehung zu unserer Frage hat. Wenn trotzdem diesem Teil der Arbeit ein breiterer Raum gegeben wird, so geschieht das deshalb, weil wir glauben, daß dieser gleichsam geschichtliche Ueberblick der wichtigsten bisher ‹seit *Fleischer*› auf diesem Gebiet erschienenen Arbeiten für die vorliegende Untersuchung und überhaupt zur Klärung prinzipieller Fragen für die Resorptionsverhältnisse der menschlichen Haut von wesentlicher Bedeutung ist.

Von den älteren Arbeiten ist die Monographie *Fleischers* von besonderer Wichtigkeit, weil sie einmal eine eingehende und kritische Würdigung der älteren Literatur bringt und zum anderen ganz neue Wege zur Lösung der Haut-Resorptionsfrage aufzeigt. In den unzulänglichen Versuchsanordnungen dieser älteren Autoren und den daraus sich ergebenden mannigfachen Fehlerquellen sieht *Fleischer* in erster Linie die Ursachen ihrer so widersprechenden Ergebnisse. Aus dieser Einsicht kommt seine dringende Forderung auf Beachtung folgender Gesichtspunkte, die ihm unerläßlich erscheinen.

1. „Die Integrität der Haut muß dringend verlangt werden, ‹besonders bei Versuchen mit differenten Stoffen›."

2. „Abschluß der Schleimhäute, wie Urethra und Anus, deren Resorptionsverhältnisse besonders günstige sind."
3. „Vermeidung der Inhalation flüchtiger Substanzen durch geeignete Maßnahmen."
4. „Vermeidung all der Stoffe, die die Haut „reizen", in Entzündung versetzen oder sogar irgendwie pathologisch verändern."

Fleischer geht von der Ansicht aus, und findet sie auf Grund seiner Versuche bestätigt, daß die Epidermis ein natürliches Schutzorgan der Haut und des Organismus darstelle gegenüber jeglichen in der Natur bezw. im Wasser vorhandenen ‹gelösten und ungelösten› Stoffen. Erst durch hochdifferente Substanzen und bei längerer Applikationsdauer hält er eine Durchlässigkeit der Haut als Folge irgendeiner Veränderung derselben für möglich; unter Beachtung aller der von ihm geforderten Cautele kommt er zu folgenden Ergebnissen, daß reines Wasser und Alkohol, und in Wasser und Alkohol gelöste und ungelöste Substanzen nicht durch die menschliche Haut hindurchgehen, daß ferner bei in Salbenform auf die Haut gebrachten Medikamenten nicht reizender Natur, selbst bei mehrstündiger Applikation, keine Resorption stattfand und irgendwelche Entzündungserscheinungen nicht beobachtet werden konnten.

Den Grund für die Undurchlässigkeit der normalen Haut sieht *Filehne* in der Durchtränkung der Epidermis in ihrem äußeren Teil mit Cholesterinfetten und Hauttalg, wodurch das Hautorgan des Warmblüters gegen das Eindringen nicht nur von Wasser, sondern namentlich der im Meere und Flußwasser gelösten Salze gesichert sei. Nun könnten aber durch eine derartige Haut, oder, wie er glaubt, besser sagen zu dürfen, durch eine derartige „Diffusionsmembran", nur solche Stoffe diffundieren, welche sich in den die Membran durchtränkenden und überziehenden Fetten lösen, bezw. sich mit ihnen mischen. Somit gilt es für ihn vor allem, die Bedingungen festzustellen, unter denen eine Resorption von seiten der Haut stattfinden kann. An Hand einer Reihe von indirekten Versuchen mit verschiedenen Substanzen, einmal dadurch, daß er die Lösungen dieser Stoffe durch ein Filter filtrierte, das bei einer Temperatur von 45 bis 50 Grad mit Lanolin getränkt war, konnte er feststellen, daß nur solche Substanzen durch eine derartige Membran hindurchgingen, welche in ihr löslich waren, und zum anderen gelang es ihm die Löslichkeit verschiedener Substanzen in Olivenöl zu ermitteln. Hieraus gewinnt er die Ansicht, daß den auf diese Weise gefundenen „lipoid-löslichen" Stoffen allein die Fähigkeit zukäme, durch die Epidermis bis zum Corium hindurch zu dringen, von wo eine Resorption stattfinden könne. Bei einem am Vorderarm excidierten Epidermisstück konnte er beobachten, daß dies nach längerer Extraction mit Alkohol oder Aether Wasser ein- und austreten läßt, in Wasser quillt und beim Austrocknen schrumpft.

Ritter, der im Sinne *Fleischers* seine Versuche anstellte, fast seine Resultate dahingehend zusammen.

1. „Die normale Haut ist nicht resorptionsfähig, gleichviel ob die betreffenden Substanzen in flüssigem Zustande, in Salbenform oder fein zerstäubt auf diese appliziert werden."
2. „Alle Stoffe, welche die Haut reizen, sind bei hinlänglich intensiver Einwirkung im Stande, die „Kontinuität" derselben zu trennen, um dann von der veränderten Haut aus resorbiert zu werden."

Noch einem weiteren Gesichtspunkt schenkt *Ritter* besondere Beachtung, den er sehr einflußreich hält.

„Eine jedesmalige vorhergegangene Reinigung der Haut haben wir im Interesse der Integrität unserer Versuche absichtlich vermieden, weil wir die Seife als eine die Hautoberfläche alterierende Substanz ansehen, und weil nach unserer Meinung auch eine nur mit Wasser gereinigte Haut vollkommen den physiologischen Bedingungen entsprechen dürfte."

Ebenso wie *Fleischer* und *Ritter* stellen Du *Mesnil*, *Winternitz* und *Vogel* die Resorptionsfähigkeit der intakten Haut überhaupt in Abrede.

Du *Mesnil*, der im wesentlichen die Resultate *Fleischers* und *Ritters* bestätigt, nimmt in der Frage der Resorptionsfähigkeit der Haut eine vollkommen ablehnende Haltung ein und faßt seine Resultate dahingehend zusammen:

1. „Die intakte menschliche Haut ist für Wasser und darin gelöste Stoffe nicht durchgängig."
2. „undurchgängig gegenüber undifferenten Medikamenten aus Flüssigkeitsnebeln, selbst solchen höherer Temperaturen."
3. „Gegenüber Gasen und in Salbenform applizierten Substanzen ist die Haut ebenfalls undurchlässig."

„Sogen. keratolytische Substanzen dagegen wie Salicylsäure, Carbolsäure, Salol werden in 1 %iger Lösung von der vorher intacten Haut schon nach kurzer Zeit resorbiert. Diese Resorption beruht nicht auf „Kontinuitätstrennung" der äußeren Decke, sondern auf der spezifischen Einwirkung der Medikamente auf die Hornschicht, wodurch letztere jedoch nur für diese Stoffe durchgängig gemacht wird." In praxi fände eine Resorption von Stoffen statt, wenn dieselben durch wiederholte Einreibung medikamentöser Salben mechanisch eine Läsion der äußeren Decke herbeigeführt hätten. Ebenso wie *Ritter* hält Du *Mesnil* eine vorherige Waschung mit Seife für sehr einflußreich und sieht eine derartig behandelte Haut nicht mehr als physiologisch normal an. Bezüglich der Wirkung von Chloroform und der darin gelösten Arzneistoffe glaubt er die Aufsaugung von seiten der Haut auf eine durch Chloroform gesetzte Läsion zurückführen zu können, während *Winternitz* den Grund für eine derartige Resorption von Stoffen aus Lösungen von Chloroform in der stark entfettenden und Hauttalg lösenden Wirkung

dieser Substanz sieht. Ferner konnte *Winternitz* die Aufnahme von nicht flüchtigen Stoffen aus alkoholischen Lösungen in Uebereinstimmung mit *Fleischer* und *Ritter* nicht konstatieren. Die Benetzbarkeit der Haut erscheint ihm als die wichtigste Bedingung, eine Resorption zu ermöglichen; d. h. eine resorbierbare Lösung muß die Fähigkeit besitzen, die oberflächliche Hornschicht zu benetzen und dadurch zur Quellung zu bringen, sodaß eine „Diffusion" der Lösung nach den tieferen Schichten der Haut stattfinden kann. Aus wässerigen Lösungen, die unter gewöhnlichen Umständen nicht benetzen, daher weder Quellung der obersten Hornschichten noch ein Eindringen in die Poren zu Wege bringen würden, fände keine Resorption statt. Erst bei lang andauernder Anwendung, z. B. tagelang fortgesetzter Applikation warmer Bäder könne eine geringe Resorption ermöglicht werden, indem der nicht überall gleichmäßige Ueberzug der Haut auf diese Weise eine Benetzung und Quellung, wenn auch in sehr beschränktem Grade, gestattet. Für die Aufnahme von flüchtigen fettlöslichen Vehikeln könne jedoch die Epidermis kaum in Frage kommen. Hier kämen die Hautporen für die Resorption in Betracht.

Die Frage einer Resorptionsfähigkeit der Haut des Warmblüters hat *Schwenkenbecher* an Hand von ausgedehnten Tierversuchen an weißen Mäusen, Kaninchen und Tauben von neuem einer eingehenden Prüfung unterzogen. Bei der Versuchsanordnung wurden alle nur irgendwie möglichen Fehlerquellen, wie Haut — Läsionen, Inhalation flüchtiger Substanzen, Resorption von seiten der Schleimhäute ⟨Urethra und Anus⟩ vermieden. Die Tiere wurden bis zu 12 Stunden in der Badeflüssigkeit belassen, wobei die Temperatur auf ungefähr 32 Grad gehalten wurde. Nach dem Bade wurden die Tiere getötet, ihr Fell abgezogen und der Nachweis der betreffenden Substanz aus dem Urin der freigelegten Blase oder mit Hilfe der Veraschung des Tierkörpers spectroskopisch erbracht. Zur Prüfung der Resorptionsverhältnisse wurden ferner Gifte verwandt, deren Wirkungsweise auf den Organismus klar erkannt werden konnte. Mit Recht weist *Schwenkenbecher* darauf hin, daß zur Untersuchung der Frage der Badeversuch am geeignetesten sei, da jede andere Methode wie die Inunktion von Stoffen in Salben oder Umschlägen und Verbänden kompliziertere Verhältnisse schaffe. Die Haut ist für ihn keine Membran, wie sie von *Filehne* benannt wird, sondern ein Organ, und dessen Epidermis für die Resorption von ausschlaggebender Bedeutung. Ihre wechselnde Dicke und ihr Talgüberzug, der normaliter die Haut vor dem Eindringen von Flüssigkeiten schützt ⟨s. *Filehne,* verhindere jedoch nach länger dauerndem Baden nicht eine Benetzung und Quellung derselben ⟨s. *Winternitz*⟩, die dadurch ein wenig Wasser aufnimmt *(Clemens, Röhrig, Keller* cit. nach *Schwenkenbecher).* Eine Mengenbestimmung des auf diese Weise imbibierten Wassers wurde von *Spitta* angestellt ⟨cit. nach *Schwenkenbecher*⟩. „Aus den Untersuchungen von *Traube Mengarini* können wir

ersehen, daß alle gelösten Substanzen ebenso wie das Lösungsmittel selbst von der toten Hornschicht wahllos aufgenommen werden, daß nur die lebenden Zellen der tieferen Schichten es sind, welche den Durchtritt bestimmter Stoffe verhindern, anderer dadurch ermöglichen, daß sie dieselben wie z. B. das Jod, in ihr Protoplasma aufnehmen, von Zelle zu Zelle durch die Haut weitergeben und so der Lymphe und dem Blutstrom zuführen." In diese Richtung fällt eine ähnliche Feststellung aus einer neueren Arbeit von *Süßmann,* der der anatomischen Einteilung der Haut entsprechend drei funktionell verschiedene Schichten unterscheidet, wovon das Stratum lucidum allein ausschlaggebend sei, um nur Stoffen von Lipoid- und Wasserlöslichkeit zugleich den Durchtritt zu gewähren. Weiter hält *Schwenkenbecher* eine andere Form des Durchtritts von Stoffen durch die Haut für durchaus wahrscheinlich, wie es z. B. bei der Inunktionskur der Fall sein könne, wo das Material in die Talgdrüsen gepreßt und von da aus zur Resorption gelangen könne. Die *Overtonsche* „Lipoidtheorie" bildet die Grundlage der Versuche *Schwenkenbechers.* Sie besagt im wesentlichen, daß nur solche Stoffe auf dem Wege der Osmose in die Zellen einzudringen vermögen, welche in einem Gemisch von fettähnlichen Stoffen, wie Lecithin, Cholesterin und ähnlichen Körpern löslich sind. Je größer nun die Lipoidlöslichkeit eines Stoffes, oder besser, je größer der Teilungscoeffizient zwischen Lipoid und Wasser sei, desto besser und schneller würde er von der Zelle aufgenommen werden können. Neuere Untersuchungen haben gezeigt, daß neben der Lipoidlöslichkeit, auf die *Filehne* bereits hinwies, weiter die chemische Natur der Lipoide, ihr Mischungsverhältnis und ihr Wassergehalt auf das Lösungsvermögen von großem Einfluß ist. Neben manchen mit *Overton* übereinstimmenden Resultaten mußte *Schwenkenbecher* bezüglich der Durchgängigkeit verschiedener Substanzen durch die Haut des Warmblüters wesentliche Unterschiede feststellen, die in der höheren Differenzierung des Hautorgans der warmblütigen Tiere ihren ausreichenden Grund finden, wie er selbst zum Ausdruck bringt: „Für die Haut des Warmblüters scheint sich wiederum das Gesetz zu bestätigen, daß je höher ein Individuum in der Tierreihe steht, es umsomehr seine Unabhängigkeit von physikalischen Einflüssen zu wahren sucht, indem seine Zellen immer differenziertere Eigenschaften und Funktionen erlangen." Die Sonderstellung des Warmblüters scheint durch die Anwesenheit von besonderen Schutzfetten in den Epidermiszellen bedingt zu sein. ‹s. *Filehne*›. Wir können dieselbe als variierte „Lipoide" betrachten. Im Gegensatz zu Du *Mesnil* und *Winternitz,* die die Ansicht vertreten, daß infolge längerer Bäder die Haut ihre normalen Eigenschaften verlieren könne, hat *Schwenkenbecher* diese Feststellung nicht machen können. Ferner kann er sich nicht der Ansicht von *Ritter* und Du *Mesnil* anschließen, daß das Resorptionsvermögen der Haut durch eine Seifenwaschung verändert werde. Weiter hält er den von *Fleischer* geforderten Abschluß von Urethra

und Anus im Allgemeinen für unnötig, weil diese Stellen im Verhältnis zur gesamten Resorptionsfläche des Körpers zu klein seien, und außerdem an den Uebergangsstellen zwischen Haut und Schleimhaut die gewöhnlichen osmotischen Verhältnisse der Haut beständen. Aus der Fülle der aus dem umfangreichen Beobachtungsmaterial gewonnenen Resultate kann im Rahmen unserer Arbeit nur auf Weniges für uns Wichtiges eingegangen werden. So sind in erster Linie die Versuche mit Aethylalkohol für uns von Interesse. Hierbei konte *Schwenkenbecher* die Beobachtung machen, „daß weiße Mäuse, in 16 ‹Gewichts›%igem Alkohol gebadet, nach $9^1/_2$ Stunden von der Haut aus völlig narcotisiert wurden, wovon die meisten einige Zeit nach der Herausnahme in tiefer Bewußtlosigkeit ‹wie es schien› an Lähmung des Atemzentrums starben." Er kommt somit zu der Feststellung, daß Aethylalkohol von der Haut des warmblütigen Tieres absorbiert wird. Ferner glaubt er, die schmerzlindernde Einwirkung spirituöser Einreibungen beim Menschen, den günstigen Einfluß von Aufschlägen verdünnten Alkohols bei Furunkeln, Phlegmonen usw. auf eine Aufnahme durch die Haut und dadurch bedingte baktericide Wirkung zurückführen zu können, während *Buchner, Fuchs* und *Megele* in einer durch Alkoholumschläge gesetzten Hyperaemie bei Phlegmonen usw. die allein verantwortliche Ursache für die günstige Heilwirkung sehen, als Ausdruck für eine durch Hautreizung, infolge Wasserentziehung und Eiweißgerinnung, zustande gebrachte Erhöhung des arteriellen Blutdruckes.

Was nun die Anwendung von alkoholischen Umschlägen anbetrifft, so dürfte es sich bei dieser Applikationsart einmal um durchaus komplizierte Verhältnisse handeln und zum anderen dürften bei Furunkeln, Phlegmonen usw., wobei besonders mit Alkoholumschlägen günstige Heilerfolge erzielt werden, eine nicht mehr in allen Stücken gesunde Haut vorhanden sein und demzufolge keine normalen Resorptionsverhältnisse mehr in Frage kommen.

Hier sei auch gleich auf die von *Branthomme, Hall, Kahlenberg* und *Ochsner* über Borsäureresorption von seiten der Haut aus Borsäuresalben und -Kompressen gemachten Erfahrungen hingewiesen, die weiter unten folgen werden.

Nach *Schwenkenbecher* hat *Lipschütz* an Hand ausgedehnter Versuche an der Haut des Menschen zur Resorptionsfrage wertvolle Beiträge geliefert. Vor allem sind seine Versuche über die Hautresorption von Jodverbindungen und besonders von Jothion von Bedeutung. Jothion ist ein Jodwasserstoffester mit 70 bis 80 % Jodgehalt ‹nach *Lipschütz*›, es ist in Wasser nur wenig löslich, mit Alkohol, Chloroform, Aether, Benzol in jedem Verhältnis mischbar, auch in Olivenöl und Glycerin löslich. Diese Eigenschaften befähigen das Jothion in hohem Maße zur Hautresorption. Außerdem verursacht es nach Aufbringen auf die intakte Haut ein leichtes Brennen, gehört also damit zu den sogen. „reizenden" Substanzen. Bereits 5 Minuten nach Applikation auf eine kleine intakte Hautfläche gelang

es *Lipschütz* Jod im Speichel nachzuweisen. Es wird also Jothion von der Haut schnell und in relativ großen Mengen resorbiert. Folgende Faktoren sind nach *Lipschütz* für die Resorption oder Absorption, (wie er glaubt besser sagen zu müssen, ein Ausdruck, der sich in der Literatur jedoch nicht eingebürgert hat) von ausschlaggebender Bedeutung:

1. Die Löslichkeit bezw. Mischbarkeit des auf die Haut applizierten Stoffes mit den „Hautfetten" ist Vorbedingung für die Aufnahme desselben von der normalen Haut des Menschen.
2. Die Hautabsorption hängt sowohl von der Quantität der applizierten Substanz als auch
3. von der Einwirkungszeit und
4. von der Größe der verwendeten Hautfläche ab.
5. Das Vehikel spielt eine Rolle insofern, als durch Aenderung desselben eine sonst absorbierbare Substanz von der Haut nicht mehr aufgenommen wird.
6. Daß die Flüchtigkeit eines in Lösung oder in Salbenform auf die Haut applizierten Stoffes für die Absorption maßgebend sei, ist bis jetzt als nicht erwiesen zu betrachten.
7. Das mechanische Moment ist bei der Absorption der normalen Haut von keiner Bedeutung. Durch Reiben und Massage können leicht zu übersehende Kontinuitätstrennungen der Epidermis und direktes Hineinpressen in die Ausführungsgänge der Haarbälge und Talgdrüsen veranlaßt werden. In Versuchen, in welchen die cutane Absorbierbarkeit eines Stoffes festgestellt werden soll, ist daher nur ein einfaches Auflegen auf die Haut gestattet.

Auf die in letzter Zeit erschienenen Arbeiten von *Kahlenberg* und *Ochsner* bezw. und *Barwasser* muß ausführlicher eingegangen werden, weil sie die Anregung zu vorliegender Untersuchung gegeben und im wesentlichen deren Ausgangspunkt bilden. Die erste Arbeit lautet: „Ueber den Durchtritt von Acidum boricum durch die Haut infolge von Osmose." Ausgehend von einer von ihm und seinem Mitarbeiter *Ochsner* gewonnenen Beobachtung über die äußere Anwendung und Wirkung von Borsäure bei Blutvergiftung und von den hierbei gemachten Feststellungen, daß Borsäure wesentlich durch die unversehrte Haut hindurchgehe und im Urin in abschätzbarer Menge nachzuweisen sei, wurden weitere Versuche in dieser Richtung angestellt. Die Borsäure wurde in Form von feuchten warmen Umschlägen, die auf Körpertemperatur und etwas darüber gehalten wurden, auf die krankhafte Stelle der Haut appliziert. Sie wurden einmal mit einer wässerigen gesättigten Borsäurelösung getränkt oder mit einer Lösung von 3 Teilen gesättigter wässriger Borsäure plus 1 Teil 95 %igen Alkohol, ferner kamen noch verschiedene Konzentrationen von Borsäure zur Anwendung. Die Resultate waren nach Gebrauch der gesättigten Lösung die besten.

Das Auftreten von Borsäure im Urin war in allen Fällen nur gering. Selten betrug es 1 %, im allgemeinen waren es wenige $^1/_{100}$ %. bestenfalls 0,1 – 0,2 %. Die Borsäure wurde gewöhnlich im Urin nach einer Stunde Behandlung gefunden. Die Versuche wurden 48 Stunden lang fortgesetzt und der Urin von Zeit zu Zeit noch 46 Stunden nach Wegnahme der Kompressen auf Borsäure geprüft. „Auf diese Weise wurde endgültig festgestellt, daß Borsäure wesentlich von der Haut resorbiert wurde und daß sie durch die Nieren zur Ausscheidung gelangt." Selbst 46 Stunden nach Wegnahme der Kompressen wurden noch Spuren im Urin gefunden. Diese Feststellung veranlaßte *Kahlenberg* weiterhin an Hand verschiedenartiger toter, tierischer, pflanzlicher und künstlicher Membranen den Vorgang der Osmose in einer besonderen Arbeit zu untersuchen, in der er zu dem Ergebnis kam, daß Borsäure neben einer Reihe anderer Stoffe durch tierische tote Haut wie Pericard, Harnblase, Gallenblase, Magen, Darm, Aorta und Zwerchfell von Schwein, Kuh und Schaf in beiden Richtungen hindurchgehe, ebenso durch tote menschliche Haut, ferner durch Äpfel-, Orangen- und Zitronenschalen. Neben Borsäure gingen hindurch Borax, Na, Li, Rb, Cs und andere Stoffe, weiter Harnstoff und Rohrzucker. Daß diese Versuche für die Resorptionsfrage der lebenden Haut von nur geringer Bedeutung sind, geht daraus hervor, daß alle lebenden Membranen, wie man heute weiß, eine gerichtete Permeabilität besitzen, die irgendwelchen Stoffen nur erlaubt in einer und zwar der physiologischen Richtung hindurchzutreten, und keineswegs umgekehrt, während *Kahlenberg* bei seinen Membranversuchen einen Durchtritt von Stoffen nach beiden Richtungen feststellen konnte. *Kahlenberg* selbst hat auf Grund seiner weiteren Versuche diese Feststellung machen müssen. Sie dienten dem Zweck mit Hilfe nicht „reizender" Substanzen unter Anwendung von Fußbädern an Patienten die Permeabilität der lebenden Haut zu untersuchen. ⟨Versuchsanordnung siehe Methodik.⟩ Neben Borsäure und ihren Salzen kamen außerdem verschiedene andere Substanzen wie Li, Rb, Cs, Sr. usw. in verschiedenen Formen und Konzentrationen zur Verwendung. Zum Nachweis von Borsäure wurde das Curcumapapier benutzt ⟨s. Methodik⟩, zum Nachweis von Li, Cs, Rb, Sr. wurde das Spektroskop verwendet. Die Versuche bestanden in Folgenden:

Versuch 1: Lösung bestand aus 6 Liter Wasser, 450 gr Borsäure + 3 Liter 95 %igem Alkohol. Badedauer von 2,47 bis 5,05 Uhr.

Um 2,57 nachm. enthielt der Urin = 0,001 % Borsäure
„ 5,05 „ „ „ „ = 0,01 % „ ⟨maxim. Menge⟩
„ 7,00 „ „ „ „ = 0,005 % „
„ 9,15 „ „ „ „ = 0,001 % „

Versuch 2 wurde in derselben Weise durchgeführt und besonders die Schnelligkeit des Borsäuredurchtritts geprüft, der bereits nach einer Zeit von 5 Minuten bemerkbar wurde.

Nach 1 Min. 10 Sek. enthielt der Urin 0,0005 % Borsäure,
„ 2 „ „ „ „ 0,0009 % „
„ 5 „ „ „ „ 0,001 % „

Versuch 3: Das Bad bestand jedesmal aus 6 l Wasser + 1 g folgender Substanzen: H_3Bo_3, LiC_1, RbC1, CsC1, $SrC1_2$. Dauer des Bades von 2,37 bis 4,45 Uhr. Keine Spur irgend eines Lösungsmittels wurde im Urin gefunden.

Versuch 7: Zur Anwendung kam $Li_2B_4O_7$. Badedauer von 10,18 bis 12,30 Uhr. Badelösung bestand aus Wasser und der Substanz im Verhältnis von 6 : 1. Urinproben in verschiedenem Abstand genommen, enthielten keine Spur von Borsäure oder Lithium. Versuch wurde mit Borax wiederholt und ebenfalls keine Spur von Borsäure gefunden.

Versuch 4 und 5: mit LiC1 5 %ig + gleicher Menge 95 %igen Alkohol, 30 Min. Bad, Ergebnis negativ.

Von allen verwendeten Substanzen, darunter selbst Borsäuresalze, wie Borax oder Li borate, konnte nur von Borsäure allein der Nachweis im Urin erbracht werden. Somit kommt *Kahlenberg* zu der Ansicht, daß freie Borsäure erforderlich wäre, um durch die Haut zu dringen und glaubt, daß diese besondere Eigentümlichkeit der Borsäure darauf beruhe, „daß ihre Lösung wahrscheinlich von der Haut absorbiert wird〉; und von dieser losen Verbindung könne sie von dem Blutstrom weggeschwemmt werden." Damit besitze sie die Fähigkeit lebende Haut zu durchdringen und zur Aufnahme zu gelangen, eine Eigenschaft, die nur der Borsäure nicht aber ihren Salzen zukäme. Hierauf sei auch ihr günstiger Einfluß auf den Krankheitsverlauf bei Blutvergiftung zurückzuführen, welche Tatsache bei innerlicher Gabe der Borsäure nicht festgestellt werden konnte, ebenso nicht bei Verwendung von Borsäuresalzen, äußerlich sowie innerlich gegeben.

Die andere Arbeit von *Kahlenberg* und seinem Mitarbeiter *Barwasser* läuft im wesentlichen auf die Feststellung der Schnelligkeit des Borsäuredurchtritts aus dem Fußbad durch die Haut bis zu ihrem wahrnehmbaren Erscheinen im Urin hinaus. Während diese Zeit der Absorption bis zur Exkretion in der oben beschriebenen Arbeit auf 5 Min. festgestellt wurde, konnten bei dieser Arbeit nunmehr mit Hilfe derselben Methodik positive Resultate erzielt werden. Die Versuche wurden nur mit Borsäure angestellt. Die Dauer jedes Bades wurde mit der Stoppuhr gemessen und besonders der Urin der ersten 5 Minuten untersucht, da nach dieser Zeit immer beträchtliche Mengen Borsäure zur Ausscheidung gelangen sollen. Die Resultate sind aus Tabelle 2 ersichtlich, wonach Borsäure weniger als 1 Min. 〈50 bis 55 Sek.〉 brauchen soll, um im Urin in nachweisbarer Menge zu erscheinen. Die Frage nach der Schnelligkeit des Borsäuredurchtritts durch die Haut bis zu ihrer Ausscheidung im Urin wurde keiner Nachprüfung unterzogen, da in vorliegender Arbeit nur die Borsäureaufnahme durch die Haut überhaupt von

Interesse war. In diesem Sinne sind auch die Arbeiten von *Brant-homme* und *Hall* von Bedeutung und einer eingehenden Durchsicht unterzogen worden. Sie erstrecken sich auf Beobachtungen über Fälle von Borsäurevergiftung nach Aufnahme durch die Haut aus Borsäuresalben und -Kompressen.

Branthomme konnte infolge Anwendung von gepulverter Borsäure auf die offenen Wundflächen frisch eröffneter Karbunkel bei zwei durch Krankheit geschwächten Patient.n schwere Vergiftungserscheinungen beobachten, was in einem Fall den Tod zur Folge hatte Daß es sich hierbei nicht um normale Resorptionsverhältnisse handelt, bedarf keiner Frage.

Hall hat neben einer Anzahl von Borsäurevergiftungen in Form von Hautausschlägen, die durch therapeutische innerliche Gaben von Borsäure bei empfindlichen und durch Krankheit geschwächten Patienten herbeigeführt worden waren, zahlreiche Vergiftungserscheinungen beobachten können, die durch Aufnahme von Borsäure durch die Haut zustande kamen, infolge Applikation von Borsäuresalben und -umschlägen, „die in der Regel wirksam und harmlos, unter Umständen die Ursachen für Borsäurevergiftungen und zu ganz ernsthaften Vergiftungserscheinungen abgeben können." Die von *Hall* in dieser Hinsicht angestellten Beobachtungen erstrecken sich zumeist auf solche Fälle, in denen bei pathologisch veränderter krankhafter Haut die Resorpitionsverhältnisse besonders günstige sein mußten. Seine Resultate faßt er folgendermaßen zusammen:

1. Borsäure als Umschlag für Wunden sowohl in Form von Borsalben oder -umschlägen wird absorbiert und kann schnell im Urin festgestellt werden.
2. Wo es eine extensive Oberfläche gibt, wie bei Verbrennungen, erzeugt sie häufig ein fleckenhaftes Erythem mit oder ohne Temperaturanstieg und leichten Vergiftungserscheinungen.
3. Diese verschwinden schnell, wenn die Borsäure abgesetzt wird.
4. Sie können sogar zum Abklingen kommen, wenn der Umschlag fortgesetzt wird, da in manchen Fällen Gewöhnung des Mittels eintritt.
5. Wenn im Verhältnis zur individuellen Widerstandskraft zu große Mengen resorbiert werden, können schwere Symtome oder sogar der Tod eintreten.

Hall spricht weiter die Ansicht aus, daß fast alle ernsten Fälle von Borsäurevergiftung, die bis jetzt bekannt wären, bei lokaler Anwendung auf große Absorptionsflächen zustande gekommen seien. Hier lägen die Verhältnisse besonders günstig, zumal durch andauerndes Wechseln der Salbenaufschläge oder -umschläge von diesem Mittel beträchtliche Dosen an die Haut herangebracht würden.

Durch diese Feststellungen wurden wir weiterhin in unserer Ansicht bestärkt, daß derartige Bedingungen, wie die eben genannten, und ferner jede nur denkbare pathologische Veränderung der Haut

bei Krankheitsprozessen wie Phlegmonen, Furunkeln usw. ‹wo die Haut doch irgendwie in Mitleidenschaft gezogen zu werden pflegt›, in höherem Maße dazu geeignet sind, Resorptionsverhältnisse zu schaffen, die keineswegs mehr als normale angesprochen werden können. Deshalb haben wir uns bemüht, in erster Linie den normalen physiologischen Verhältnissen bei der Anstellung unserer Versuche gerecht zu werden. Aus diesem Grunde fanden auch diejenigen Methoden, die diese Voraussetzungen nicht erfüllen, wie die Anwendung von Kompressen ‹s. *Branthomme, Hall, Kahlenberg* und *Ochsner*› keine Verwendung. Wir haben uns darauf beschränkt, die von *Kahlenberg* mit Hilfe von Badeversuchen mit Borsäure festgestellten Ergebnisse einer Nachprüfung zu unterziehen und in dieser Richtung weitere Versuche angestellt, indem wir uns bemüht haben, alle Hinweise der Literatur zu berücksichtigen.

Methoden zum Nachweis von Borsäure.

Bei der Suche nach einem für unsere Zwecke geeigneten Borsäure-Nachweis in der einschlägigen Literatur begegneten wir besonders in den zahlreichen Arbeiten, welche die Gesundheitsschädlichkeit der Borsäure und ihrer Salze als Konservenzusatz zum Gegenstand ihrer Untersuchung haben, den verschiedensten Methoden. *(Grubner, Lehmann, Rubner, Willey, Rost* und seine Mitarbeiter, *Liebreich).* Da handelt es sich einmal um den Nachweis von Borsäure in Se- und Exkreten, im Urin, Kot, Schweiß, Speichel und Milch, zum anderen um den Nachweis von Borsäure in verschiedenen Organen und Geweben. Ferner werden Nahrungs- und Genußmittel geprüft auf ihren Zusatz von Borsäure und ihren Salzen als Konservierungsmittel. In den meisten Fällen erfolgt dieser Nachweis nur qualitativ. Er stützt sich zumeist auf die Flammenreaktion des Borsäurealkylesters, die beim Kochen des mit Schwefelsäure und Alkohol versetzten Aschenauszuges entsteht, oder auf Reaktion mit empfindlichen Curcumapapier. Diese Methode besteht darin, daß die zu untersuchenden Proben nach Zusatz von Soda oder Natr. bicarb. ect. verascht werden, der Rückstand mit HCl und dest. Wasser ausgezogen, in diese Lösung das Curcumapapier eingetaucht und auf dem Wasserbad getrocknet wird. Das Vorhandensein von Borsäure schon in ganz geringen Mengen bringt eine braun-rote Färbung des C-Papiers zustande, indem die freiwerdende Borsäure sich mit dem Farbstoff des Curcuma verbindet. Da dieser Nachweis bedeutend empfindlicher ist als die Flammenreaktion, können selbst noch geringe Spuren von Borsäure damit nachgewiesen werden.

Alle quantitativen Methoden, die zum Nachweis bestimmter Borsäuremengen Verwendung finden, beruhen außer der von *Kahlenberg* angegebenen in der Hauptsache darauf, daß die Acidität

der Borsäure, die gewöhnlich eine sehr schwache ist, durch Zusatz von Glycerin oder Mannit usw. bedeutend erhöht werden kann, sodaß die so entstehende stärkere Säure gegen Phenolphthalein genau bestimmt werden kann. Hierauf begründen sich die Methoden von *Jörgensen* zum Nachweis kleinster Mengen Borsäure als Konservierungsmittel in Nahrungs- und Genußmitteln, ferner die von *Hönig* und *Spitz* angegebene „massanalytische Bestimmung", ebenso die äußerst genauen aber sehr komplizierten Methoden von A. S. *Dodd* ⟨Li. Verz. No. 6⟩. Auf dasselbe Prinzip stützt sich ebenfalls bei Verwendung von Mannit die von *Polenska* angewandte Methode, welche von *Sonntag* zur quantitativen Bestimmung der absoluten Mengen von Borsäure im Harn weiter ausgearbeitet wurde, da bis dahin nur qualitative Methoden mit Hilfe der Flammenfärbung oder der C-papierreaktion angestellt worden waren. Sie wurden von ihm benutzt zur genauen Bestimmung der im Harn zur Ausscheidung kommenden Mengen, nach innerlicher Gabe bestimmter Dosen von Borsäure und Borax. Wir wollen es unterlassen, diese Methode im einzelnen hier anzuführen, da sie für unsere Zwecke keine Verwendung finden konnte, einmal weil diese komplizierte Methode zuviel Zeit in Anspruch nimmt ⟨kleine Mengen beanspruchen etwa 5 Stunden, größere 10—12 Stunden⟩, und zum anderen kann man mit Hilfe dieser Titrationsmethode sehr kleine Mengen von Borsäure nicht mehr mit Sicherheit erfassen, wie *Sonntag* selbst angibt: „Da bei geringen Mengen nicht zu errechnende Fehler und sonstige Analysen-Fehler hier erheblich ins Gewicht fallen, so scheint es geboten, die Bestimmung, bei welcher der Verbrauch der Lauge bis auf 2 ccm heruntergeht, nicht mehr zu benutzen." ⟨Zur Titration wurde Natronlauge verwendet, wovon 1 ccm einer Borsäuremenge von 0,006135 g entsprach, 2 ccm also gleich 0,012270 g⟩. Da nun aber für unsere Zwecke derartig kleine Mengen von Borsäure von größter Bedeutung sind, schied diese Methode von vornherein aus. Ebenso kam diejenige von *Jay* und *Dupasquier* nicht in Betracht, da sie ebenfalls zuviel Zeit in Anspruch nimmt. Sie beruht in der Hauptsache auf einem Destillationsverfahren mit Methylalkohol. Nach Ueberprüfung all dieser eben genannten Methoden schien die von *Kahlenberg* angegebene für unsere Zwecke am geeignetsten zu sein, weshalb sie bei den vorliegenden Untersuchungen mit einigen Abänderungen in Anwendung kam.

Zum qualitativen Nachweis von Borsäure, der von *Kahlenberg* und *Ochsner* bei den Versuchen mit Borsäureumschlägen Verwendung fand, wurde entweder die zur Untersuchung bestimmte Urinmenge mit reinem Natr. bicarb. leicht alkalisch gemacht, bis zur Trockensubstanz verdampft und der Rest verascht, der Rückstand in etwas Wasser aufgelöst, mit konzentrierter Salzsäure angesäuert, in diese Lösung das C-papier eingetaucht und auf dem Wasserbad getrocknet, oder es wurde zu diesem Nachweis der Urin ohne Veraschung mit einer bestimmten Menge HCl angesäuert und durch

Eintauchen und Trocknen des C-Papiers die Probe auf Borsäure angestellt. Bei diesem Verfahren soll jedoch die rote Farbe des C-Papiers einen etwas dunkleren Farbton erhalten, wahrscheinlich durch die färbenden organischen Substanzen des Urins verursacht.

Zum quantitativen Nachweis der Borsäure im Harn nach Fußbädern mit borsäurehaltigem Wasser dienten Vergleichsfarbenskalen, die durch Eintauchen und Trocknen von C-Papier in verschiedenen Bors.-Lösungen bestimmter Konzentrationen gewonnen wurden. Zu deren Herstellung wurde als Borsäurelösungsmittel entweder Urin verwendet, der jedesmal 1 Stunde vor Beginn des Versuchs gelassen wurde, oder Aqua dest. zur Verdünnung einer 1 %igen Standardlösung benutzt. Wenn nun der Bors.-Nachweis direkt mit dem HCl angesäuerten Urin vorgenommen wurde, kam die erste Skala in Anwendung. Wurde aber die Veraschung der Urinproben durchgeführt, und der Bors.-Nachweis aus dem mit Aqua dest. und einer bestimmten Menge konzentr. HCl aufgelösten Rückstand erbracht, dann wurde die zweite Skala zum Vergleich herangezogen. Mit Hilfe dieser Vergleichsskalen konnten quantitative Bestimmungen selbst kleinster Mengen von Borsäure gemacht werden. Auf diese Weise soll es nach *Kahlenberg* möglich sein, Borsäure noch in einer Verdünnung von 1 : 1 000 000 nachzuweisen. Die Veraschung der Urinproben hatte besonders den Zweck, den störenden Einfluß der sogen. „färbenden organischen Substanzen" des Urins auf den jeweiligen Farbton des C-Papiers auszuschalten, um einwandfreie Resultate erzielen zu können. Wie unsere Vorversuche auf die Brauchbarkeit dieser Methode zeigten, ist dieser Faktor durchaus mit in Rechnung zu stellen. Wir konnten bei dem im Abstand von 1 Stunde gelassenen Harn, nach Eintauchen und Trocknen von C-Papier in die verschiedenen frischen Urinproben, ohne Zusatz von HCl, die Eigenfarbe der verschiedenen Urine feststellen; es war kein C-Papierstreifen dem anderen an Farbe gleich. Bei starker Alkalescenz des Urins war diese intensiv rotbraun, um bei Zunahme der Acidität an Stärke zu verlieren, bis sie bei normal sauren Urinproben die durchschnittliche Farbe erreichte, die zwischen nicht feststellbarer Verfärbung des Papiers und einer geringen Gelb-Braun-Färbung schwankte. Bei Hinzufügen von bestimmten Mengen HCl zu dem Urin verschwindet diese ‹in stark alkalischen Urinen auftretende› intensive Rot-braun-Färbung des C-Papiers. doch bleibt in allen Fällen nach Zusatz von HCl eine geringe Verfärbung bestehen, welche von den färbenden organischen Substanzen des Urins und von dem Gehalt des Urins an Borsäure herrührt. Letzterer ist normalerweise nicht vorhanden, kann jedoch bei Genuß borsäurehaltiger Nahrungsmittel in kleinen Mengen auftreten ‹s. Versuchstabellen›, Faktoren, die geeignet sind, die Ergebnisse unklar werden zu lassen. Zum anderen besitzt auch die Salzsäure einen gewissen farbverändernden Einfluß, wie wir durch Zusatz verschiedener Mengen feststellen konnten. Es war

daher in den von uns angestellten Versuchen dringend erforderlich, sowohl für die Herstellung der Farbenskalen, wie auch zum Nachweis in jeder Urinprobe, stets konstante Mengen von HC1 zuzufügen. Zum Unterschied von *Kahlenberg,* der jedesmal die ganze Urinmenge zur Veraschung brachte, nahmen wir in allen Fällen von jeder Urinprobe nur 100 ccm für diesen Zweck. Diese wurden mit einer bestimmten Menge Natr. bicarb. (200 Tropfen der gesättigten Lösung) versetzt, auf dem Wasserbad bis zur Trockne verdampft und im Platin-, Quarz- oder im Porzellantiegel einer vollständigung Veraschung unterzogen. Der Aschenrückstand wurde jedesmal in ein Reagenzglas gebracht, in 10 ccm Aqua dest. unter Zusatz einer bestimmten Menge von HC1 (20 Tropfen der konz. HC1) aufgelöst, in diese Lösung das C-Papier eingetaucht, das auf dem Wasserbad getrocknet wurde. Die Bors.-Menge ließ sich durch Vergleich mit der Farbenskala bestimmen. In wenigen Fällen konnte auch der direkte Nachweis (ohne Veraschung) angewandt werden, indem das C-Papier in den frischen, mit bestimmter Menge konz. HC1 (auf 10 ccm je 10 Tropfen HC1) angesäuerten Urin getaucht und auf dem Wasserbad getrocknet wurde. Die Borsäuremenge stellte man wiederum nach einer Vergleichsskala fest. Die Veraschung zogen wir aber dieser Methode vor, weil es mit ihr möglich ist, die Borsäure noch in 10fach geringerer Konzentration, als sie gewöhnlich in dem Harn vorhanden ist, zu bestimmen, indem man den Harn auf $^1/_{30}$ seines Volumens eindampft, verascht und den Rückstand bis auf das zehnfache mit Aqua dest. auffüllt. Mit Hilfe dieser Methode kann man Borsäure noch in einer Menge bis zu 0,00001 % nachweisen, mit dem direkten Nachweis (ohne Veraschung) jedoch nur solche bis zu 0,0001 % bestimmen. Eine wesentliche Voraussetzung ist die Verwendung hochempfindlichen C-Papiers bester Qualität, und die sofortige Vornahme der Bestimmungen, ferner die Verwendung stets frisch hergestellter Vergleichskskalen, da nach längerer Liegedauer die getrockneten C-Papiere stark verblassen oder sich nachträglich verfärben, und auf diese Weise falsche Werte zustande kommen könnten. Man verfährt deshalb bei länger dauernden Versuchen am praktischsten, indem man entweder, falls keine Veraschung angestellt wird, jeden Tag eine neue Vergleichsskala anfertigt, oder aber bei der Veraschung die Rückstände so lange in Reagenzgläsern trocken aufbewahrt, bis die letzte Veraschung durchgeführt ist, um dann insgesamt die Bestimmungen aus den frisch aufgelösten Rückständen mit Hilfe einer neu bereiteten Vergleichsskala anzustellen.

Versuchsergebnisse.

Zuerst wurde eine Reihe von Selbstversuchen angestellt, die als Vorversuche gewertet wurden, weil sie dem Zweck dienten, die

Methoden zu erproben und vor allem Erfahrungen zu sammeln, damit die Hauptversuche ohne Schwierigkeiten angestellt werden konnten. Beide Füße wurden vor jedem dieser Versuche ⟨I–VII⟩ mit Seife und warmen Wasser gewaschen, ohne jedoch, wie *Kahlenberg* angibt, wiederholt mit Aqua dest., Wasser und Alkohol kräftig reibend nachzuwaschen und ohne irgendwie übermäßig viel abzutrocknen, bezw. trocken zu reiben, sondern nur einfach mit einem Handtuch abgetrocknet. Darauf wurden sie in eine Fußbadewanne aus Holz getaucht, die mit einer gesättigten Borsäurelösung bis zur Hälfte gefüllt wurde ⟨250 g Borsäure gelöst in 6 l Wasser bezw. in 4 l Wasser + 2 l 96 %igen Alkohol⟩. Die Temperatur wurde mit Hilfe eines elektrischen Tauchsieders auf 37–40 Grad gehalten. Die Badedauer betrug gewöhnlich $2^1/_2$ Stunden. Die Versuche wurden vormittags in der Zeit von 9–1 Uhr angestellt und in einem Abstand von 8–10 Tagen vorgenommen. Eine Stunde vor dem Bade wurden jedesmal die frisch gelassenen Urine als Vorproben auf Borsäure untersucht. Nach Beendigung des Bades und weiterhin 24 Stunden lang wurden jede 2. Stunde bezw. bei Veraschung jede 3. Stunde Urinproben genommen und auf Borsäure untersucht. In Versuch I–VII kam die Veraschungsmethode im Platin- bezw. im Quarztiegel, im Versuch III und IV allerdings der direkte Nachweis zur Anwendung. In allen sieben Versuchen fielen die Resultate äußerst schwankend aus. Wohl war eine Borsäuremenge von 0,0001 bis 0,0025 % in verschiedenen Proben festzustellen, doch konnten wir wiederholt die Beobachtung machen, daß die Mengen am Morgen, also in den Nachturinen, ja sogar diejenigen vor dem Badeversuch ⟨in den Vorproben⟩ bedeutend größer waren und eine Höhe bis zu 0,0025 % erreichten, daß dagegen die Proben derjenigen Stunden, in denen die maximale Menge von Borsäure nach dem Fußbade hätte zur Ausscheidung kommen müssen, ⟨nach *Sonntag* die 3. bis 4. Stunde nach innerlicher Gabe bestimmter Dosen Borsäure⟩, oft ganz geringe Borsäuremengen aufwiesen. Selbst im Versuch VII, in welchem Alkohol zur Badeflüssigkeit zugesetzt wurde ⟨250 g Borsäure in 4 l Wasser + 2 l 96 %igen Alkohol⟩, konnten wir keinerlei Wirkung des Borsäurebades im Harn mit Sicherheit nachweisen. Wiederum fanden wir zwar Borsäure in denselben Mengen wie in den früheren Versuchen, jedoch nicht in der für die Ausscheidung in Betracht kommenden Zeit, sodaß wir auf eine Aufnahme durch die Haut hätten schließen können. Da wir nun für alle sieben Versuche diese Erfahrung machen konnten, glaubten wir das Auftreten von Borsäure in den oben beschriebenen kleinen Mengen nicht auf die Badeversuche und deren Wirkung, sondern auf das natürliche Vorkommen der Borsäure im Urin nach Genuß irgendwelcher borsäurehaltiger Nahrung zurückführen zu dürfen. Diesem Umstand wurde bereits von *Jay* eingehende Beachtung geschenkt, der auf Grund seiner genauen Untersuchungen die Feststellung machen konnte, daß der normale Harn des Menschen

und der pflanzenfressenden Tiere bemerkenswerte Mengen an Borsäure enthält. Er fand bei gleichbleibender, gemischter Nahrung in den ausgeschiedenen Urinen Borsäuremengen von 0,11 bis 0,35 g als Maximum in den Morgenurinen auf den Liter und von 0,05 bis 0,15 g als Minimum in den Nachmittagsurinen. *Sonntag* jedoch gelang es nicht, im normalen Harn überhaupt Borsäure nachzuweisen, höchstwahrscheinlich bedingt durch borsäurefreie Nahrungsaufnahme. Zweifelsohne rührt der von *Jay* gefundene Borsäuregehalt des normalen Harns her von dem weitverbreiteten Vorkommen der Borsäure in Nahrungs- und Genußmitteln. Nach *Rost* findet sich z. B. Borsäure als natürlicher Bestandteil in Obst, wie in Aepfeln, Birnen, Pflaumen, Kirschen, Wassermelonen und Weintrauben, sowie im Wein selbst. Gefunden wurden im Wein 1,52 bis 33 mg Borsäure im Liter. In Apfel- und Birnenwein 11 bis 17 mg im Liter, verschiedene Apfelsorten enthielten rd. 0,7 bis 1,6 mg und Birnen 0,8 bis 1,9 mg jedesmal in 100 g, Zwetschensaft 27,6 mg, Reineclaudensaft 22,6 mg, Kirschensaft 40,4 mg Borsäure in einem Liter. Nach *Lippmann* (cit. von *Rost*) sollen Citronen sowohl in Schalen wie im Saft „intensive, oft geradezu erstaunlich starke Reaktionen auf Borsäure ergeben haben", ebenso Orangen (Apfelsinen) und einige Südfrüchte (zahlenmäßig nicht festgestellt). Ferner soll Borsäure in geringen Mengen im Honig und im Fleisch des Kaninchenmuskels, sowie in verschiedenen Mineralwässern und Quellen enthalten sein (Angaben nach *Rost*). Oberlahnstein, Rhens, Offenbach 5,1, 8,6, 11 0 mg Metaborsäure in einem Kg. Wasser, in den Kochsalzquellen zu Münster am Stein (Hauptbrunnen) waren 14,0 mg, in denen von Shimofuro sind 0,279 g, in dem Alaunkochsalzsäuerling Johoji 3,031 Metaborsäure enthalten, im Meerwasser wurden 0,2 g Borsäure auf 1 cbm festgestellt. Weiter gibt A. S. *Dodd* eine Reihe von Daten an, (Li. Verz. No. 5). Die gefundenen Werte sind in $^0/_{00}$ der Trockenmasse angegeben, und zwar enthalten: Korinthen 0,11–0,17, Rosinen 0,11–0,26, getrockn. Aprikosen 0,29–0,30, pers. Datteln 0,08, Kirschen 0,18, türk. Feigen 0,08, Pfirsiche 0,28–0,30, Pflaumen 0,04–0,04, Birnen 0,11, Apfelringe 0,08, frische Johannisbeeren (schwarze) 0,30, (rote) 0,33, (deutsche) 0,09, dän. Kronsbeeren 0,39, kaliforn. Mandeln 0,15, holländ. Kümmel 0,14, gepulv. Zimmt 0,00, Kokosnuß 0,01, Ingwer 0,00, schwarzer Pfeffer 0,16, Mischgewürz 0,10 % Borsäure.

Ferner in $^0/_{00}$ des natürlichen Stoffes enthalten: brit. Wein 0,02–0,03, Grapesaft 0,18–0,24, A. S. *Dodd* fand weiter in Schokolade etwa 0,01 % Borsäure, in Kakaobohnen 0,022–0,084 %, in Kaffeebohnen 0,01 % Borsäure. *Dunn* und H. *Charles*, L. *Bloxam* fanden bei Orangen in 7 Proben folgende Werte: In den Schalen 0,05–0,33 $^0/_{00}$, in dem Fruchtfleisch 0,02–0,08 $^0/_{00}$ Borsäure.

Da nun dieser Borsäuregehalt als natürlicher Bestandteil in Nahrungs- und Genußmitteln ohne Zweifel von größtem Einfluß

auf den Borsäuregehalt des Harns ist, gewinnt er damit zugleich einen starken Einfluß auf unsere Versuchsergebnisse. Deshalb ist dieser Faktor bei Bors.-Badeversuchen unbedingt zu berücksichtigen, wenn einwandfreie Resultate erzielt werden sollen. Unter diesem Gesichtspunkt war es zunächst von Interesse, die verschiedenen Urinproben mehrere Stunden und Tage auf das Vorkommen von Borsäure zu prüfen und weiterhin, wenn solche vorhanden, die einzelnen Bors.-Mengen genau zu bestimmen. War dies geschehen, dadurch daß die Urinproben der ersten 24—48 Stunden vor dem Bade untersucht worden waren, dann wurde erst mit den eigentlichen Bors.-Bädern begonnen, um eventl. eine Zunahme der Werte nach dem Bade als Folge einer Bors.-Aufnahme durch die Haut nachweisen zu können. Nach dem Bade wurden die Urine der folgenden 2—8 Tage auf die einzelnen auftretenden Bors.-Mengen untersucht und genau bestimmt. Auf diese Weise konnten einmal (s. Tabelle 4) Bors.-Mengen nachgewiesen werden, die normalerweise im Harn vorhanden zu sein pflegen, bei Gabe borsäurehaltiger Nahrung. Zum anderen aber war es auf Grund dieser sich über mehrere Tage erstreckenden Untersuchungen möglich, einen gewissen Rhythmus in der prozentualen Borsäureausscheidung zu konstatieren. Immer wieder ließ sich in Uebereinstimmung mit *Jay* feststellen, daß normalerweise Borsäure im Urin vorhanden zu sein pflegt, deren Menge von der jeweilig verschiedenen Nahrung abhängig ist. Im Versuch VIII waren die Werte besonders hoch, wofür wohl der reichliche Genuß von Apfelsinen verantwortlich zu machen ist. Hier war bereits (s. Tabelle 3) in den Vorproben, 24 Stunden vor dem Bade angestellt, Borsäure vorhanden, die allein von der Nahrung, nicht aber von einer Aufnahme durch die Haut herrühren konnte. In den darauf folgenden Urin-Proben nach dem Fußbade konnte keinerlei Zunahme der normal vorhandenen Borsäuremengen im Harn, mithin auch keine Aufnahme von Borsäure durch die Haut festgestellt werden. Die in diesem Selbstversuch benutzte Badeflüssigkeit von 37—40 Grad C bestand aus 250 g Borsäure in 6 l Wasser gelöst. Vor dem Bade wurden hierbei die Füße nur leicht mit Seife gewaschen. Ebenso wurde in den folgenden an verschiedenen Patienten angestellten Versuchen (IX—XV) verfahren. Hierbei fanden sowohl wässrige wie auch alkoholische Bors.-Lösungen als Badeflüssigkeit Verwendung. Alle diese Versuche verliefen im wesentlichen in derselben Weise wie Versuch VIII. Wenn auch die in diesen Versuchen gefundene Borsäure gewisse individuell begründete Mengenverschiedenheiten aufwies, blieb doch im einzelnen Falle die durchschnittliche Menge und die rhythmische Wiederkehr bestehen, ohne daß irgend eine Veränderung der Werte nach dem Bade zu verzeichnen gewesen wäre. Selbst bei Gebrauch alkoholischer Lösungen wurden die Resultate keineswegs merkbar verändert, die Werte blieben auch hierbei dieselben wie bei Verwendung reiner wässriger Lösungen. Eine Resorption von Borsäure durch die

Haut konnte mithin in wiederholten Versuchen ebenfalls nicht nachgewiesen werden.

Nachdem wir auf Grund dieser Vorversuche I—VII die Methodik und verschiedene sehr einflußreiche Faktoren kennen gelernt hatten, begannen wir mit den eigentlichen Hauptversuchen. Unter diesen wurden die ersten (also Versuch VIII—XV) unter ganz normalen Bedingungen angestellt, wobei besonders auf folgende Punkte geachtet wurde: 1. Vornahme einer nur leichten Waschung vor dem Bade mit Wasser und Seife und Wahrung der Integrität der Haut, 2. Vermeidung jeder höheren Badetemperatur, 3. Beschränkung der Badedauer auf $2^1/_2$ Stunden.

Da unter diesen Bedingungen keine Aufnahme von Borsäure durch die normale Haut nachgewiesen werden konnte, wurden die nun folgenden Versuche (XVI—XX) unter veränderten Versuchsbedingungen angestellt, um durch derartige Maßnahmen, die geeignet sein könnten, die normale Resorption der Haut irgendwie zu beeinflussen, eventl. eine percutane Aufnahme von Borsäure zu ermöglichen. Solche Aenderungen der Versuchsbedingungen waren: 1. die Vornahme wiederholter gründlicher Waschungen mit Seife, Wasser, Alkohol, Aqua dest. usw., 2. Erhöhung der Badetemperatur auf über 40 Grad C, 3. Verlängerung der Badedauer über die gewöhnliche Zeit von $2^1/_2$ Stunden.

In Versuch XVI wurde nun zuerst der Einfluß der gründlichen Waschung nachgeprüft. Vor dem Bade wurden beide Füße wiederholt mit Seife und warmen Wasser intensiv gewaschen, mit 20%igem Alkohol wiederholt kräftig abgerieben und mit Aqua dest. öfters nachgespült. Zwischen jeder einzelnen Etappe und zum Schluß wurden die Füße mit dem Handtuch gründlich trocken gerieben, darauf $2^1/_2$ Stunden lang in die Badelösung getaucht, die aus 250 g Borsäure + 2 l 96%igem Alkohol + 4 l Wasser bestand. In den folgenden Urinproben war selbst unter diesen veränderten Umständen keine derartige Zunahme der normalen Bors.-Werte festzustellen, die auf eine Resorption der Borsäure von seiten der irgendwie durch das Waschen veränderten Haut hätte schließen lassen.

Die folgenden Versuche (XVII und XVIII) hatten den Zweck, nochmals den Einfluß der vorherigen Waschung zu untersuchen. In beiden Versuchen wurden alkoholische Lösungen benutzt, um gleichzeitig nochmals festzustellen, ob der Alkohol irgendwie die Versuchsergebnisse zu verändern vermöchte.

In Versuch XVII wurde nur die gewöhnliche leichte Seifenwaschung vorgenommen, um eine klare Gegenüberstellung der Werte zu den bereits in Versuch XVI gewonnenen Resultaten und weiter gegenüber den Ergebnissen des nächsten Versuches XVIII zu erhalten. In diesem wurde wiederum wie in Versuch XVI eine gründliche wiederholte Waschung vor dem Bade vorgenommen, sodaß im Verlauf des Bades die oberste Hornschicht an den Fußsohlen sich in Fetzen abziehen ließ. Trotz dieser Tatsache, die ja

noch keine pathologische Veränderung der Haut bedeutet, zumal die darunter liegende Hornschicht der Haut noch vollkommen genügenden Schutz gewährt, konnte auch in diesen letzten Versuchen keine percutane Borsäureresorption nachgewiesen werden, ebensowenig in Versuch XVII. Die Werte zwischen beiden letzten Versuchen und in Vergleich zu diesen diejenigen von Versuch XVI zeigten keine wesentlichen Unterschiede, die auf den Einfluß der gründlichen Waschung hätten zurückgeführt werden können. Demnach scheint auch dieser Umstand der gründlichen wiederholten Waschungen vor dem Bade nicht geeignet zu sein, die intakte Haut irgendwie so zu alterieren, daß günstige Resorptionsverhältnisse geschaffen werden.

Der Versuch XIX diente dem Zweck, den Einfluß der erhöhten Badetemperatur auf die Haut und deren Resorptionsvermögen zu untersuchen. Gleichzeitig wurde die Badedauer um eine Stunde, also auf $3^1/_2$ Stunden verlängert, um auf diese Weise die nach zwei Richtungen hin veränderten Bedingungen in ihrer Auswirkung zu prüfen. Die Temperatur wurde während der ganzen Badezeit auf 40 bis 43 Grad C gehalten. Jede höhere, wie z. B. von 45 Grad C, die *Kahlenberg* angibt, konnte nicht ertragen werden. Auch hierbei mußten wir die Beobachtung machen, daß infolge dieser Maßnahmen keine Zunahme der Werte nach dem Bade auftrat, und daß mithin dieser Faktor nicht von wesentlichem Einfluß auf das Resorptionsvermögen der Haut zu sein scheint, da die von ihr ohne Schmerzen und Schaden ertragene Temperatur gleichsam die Höchstgrenze darstellt und somit ihr bestes natürliches Schutzmittel ist. Was ferner die Verlängerung der normalen Badezeit auf $3^1/_2$ Stunden anbetrifft, so konnte ihr in diesem Versuch keinerlei einflußreiche Wirkung auf die Aufnahmefähigkeit der Haut zugeschrieben werden, was aus den gefundenen Werten hervorgeht, die sich durchaus in den gewöhnlichen Grenzen bewegen.

Nunmehr gingen wir daran, in Versuch XX bis XXII, die Badezeit bis auf 5 Stunden zu erhöhen. Auf diese Weise konnte in einem dieser Versuche ⟨XX⟩ deutlich eine geringe Resorption von Borsäure durch die Haut auf Grund der in den Urinproben nach dem Bade auftretenden nachweisbaren Mengen festgestellt werden ⟨s. Tabelle 6⟩. Dagegen zeigten die Versuche XXI und XXII keine positiven Resultate.

Da die positiven Ergebnisse von Versuch XX uns zu gering erschienen, um daraus irgendwelche Folgerungen zu schließen, versuchten wir nochmals an Hand von Vollbädern ⟨Versuch XXIII bis XXV⟩ an Stelle des Fußbades durch Vergrößerung der Oberfläche und Verlängerung der Badezeit bis zu 5 Stunden Dauer bei 37 Grad C mit einer 4% Bors.-Lösung ⟨5 Kg. Borsäure auf 120 l Wasser⟩ die Frage nachzuprüfen, um mit Hilfe verschiedener Patienten im Wannenbad eventl. weitere positive Resultate zu erhalten. Von diesen 3 Versuchen ergaben 2 ⟨XXIV und XXV⟩ weitere positive

Ergebnisse (s. Tabelle 7 und 8). Hier war nach dem Bade ebenso wie in Versuch XX eine deutlich sichtbare Erhöhung der Borsäure-Werte zu erkennen, die allein durch die percuta Borsäure-Aufnahme zu erklären sind. Somit dürfte auf Grund dieser positiven Resultate der Schluß berechtigt sein, daß erst bei einer lange dauernden Badezeit (5 Stunden) die Borsäure im Stande ist, die Haut zu durchdringen und im Urin in nachweisbarer Menge in Erscheinung zu treten.

Schluß.

Nach Angabe von *Rost* löst sich die Borsäure in 26 Teilen Wasser (von 20 Grad C), „außerdem, was pharmakologisch sehr wichtig ist, in Alkohol, Fetten und Lipoiden". Da hiermit jedoch keine festen Daten gegeben waren, versuchten wir die Löslichkeit der Borsäure in Olivenöl und Alkohol selbst zu bestimmen und fanden folgende Werte:

Borsäure ist löslich in Alkohol zu 6,5—7 %, in Olivenöl zu etwa 0,15 %. Die Löslichkeitsbestimmungen wurden bei Zimmertemperatur ausgeführt, wobei nach und nach genau abgewogene kleine Mengen von Borsäure in das Lösungsmittel gebracht wurden, bis die maximale Löslichkeit erreicht war. Demnach wäre die Oel- bezw. Fettlöslichkeit der Borsäure nur eine sehr geringe, wie auch A. S. *Dodd* zum Ausdruck bringt: „Die Löslichkeit von $B(OH)_3$ in Gemischen von Fetten, Oel und Benzol oder Petroläther ist äußerst gering."

Auf dieser Tatsache der geringen Oel- bezw. Fettlöslichkeit der Borsäure dürfte wohl, wenigstens zum Teil, ihre geringe Haut-Resorptionsfähigkeit zurückzuführen sein. Lange Zeit herrschte die Ansicht, daß der Stoffaustausch durch Zellmembranen nach den von *Overton* aufgestellten chemisch-physikalischen Gesetzen vonstatten gehe, wonach ein solcher nur dann stattfinden kann, wenn die betreffende Substanz, in der das Protoplasma der Zelle umgebenden „lipoiden" Membran löslich ist. Diese Theorie verliert immer mehr an Geltung. „Die *Overton*sche Theorie in ihrer allgemeinen Fassung hat sich nicht als zutreffend erwiesen, immer allgemeiner dringt die Erkenntnis durch, daß die Regulation des Stoffaustausches dadurch bedingt ist, daß Zellinhalt und Zellmembran aus quellungsfähigen Kolloiden bestehen, hinzu kommt noch ein vitaler Faktor, die Erkenntnis, daß die lebende Membran eine gerichtete Permeabilität besitzt." (cit. nach *Bechold*). Und weiter derselbe Autor: „*Overton* setzte voraus, daß die Aufnahme eines Stoffes in die Plasmahaut infolge *Henry*scher Verteilung nach den Löslichkeitskoeffizienten erfolge. Es mag dies auch in manchen Fällen so sein, nur muß man sich erinnern, daß eine Adsorption für den Durchtritt eines Stoffes durch die „Plasmagrenzschicht" in das Zellinnere ähnliche Bedingungen erfüllt. Die einzige Voraussetzung, daß ein Stoff

von außen in das Zellinnere gelangen kann ist die, daß eine reversible Aufnahme in die Plasmagrenzschicht erfolgt. Nach welcher Verteilungskurve dies geschieht, ist zunächst gleichgültig . . . Daß in der Tat eine Adsorption ⟨und keine *Henry*sche Verteilung⟩ sicher ist, haben H. *Bechold* an der Wirkung von Desinfektionsmitteln und *Straub-Freundlich* an der Verteilung von Veratrin zwischen Herzmuskel und Herzbeutel geprüft."

In seiner Arbeit über „Die Austauschbindung als Grundlage der Aufnahme bas. und saur. Fremdsubstanzen in die Zelle" gibt *Zipf* eine äußerst plausible Erklärung des Stoffaustausches der Zelle: „Der Grundvorgang bei dem Eintritt bas. und saur. Fremdsubstanzen in die Zelle ist eine „Austauschbindung", bei der auf Grund chem. Gesetzmäßigkeiten vollkommen unabhängig von der sogenannten „Lipoidlöslichkeit" des Giftes oder reagierenden Substrates sich Salze bilden. Von der Art der entstehenden chem. Verbindung, ihrem Dissociationsgrade, ihrer Löslichkeit hängt der weitere Verlauf ab ⟨d. h. ob es zu einer Verteilung oder einer Speicherung kommt⟩." – Leider geht es nicht an im Rahmen unserer Arbeit auf Einzelheiten einzugehen, jedoch erscheinen diese Erklärungen am einleuchtendsten von allen zu sein. Auch würde es zu weit führen an dieser Stelle all die verschiedenen einzelnen Theorien über den Stoffaustausch der Plasmagrenzschicht oder Membran hier anzuführen. Wesentlich ist vor allem, daß es bis heute noch keine einheitliche Anschauung darüber gibt. So bestehen nebeneinander verschiedene Theorien. Einige Forscher halten die Plasmahaut für eine lipoide, andere für eine eiweißartige Membram. Einige glauben sie in ihrer Wirkung mit einem Ultrafilter vergleichen zu dürfen, wieder andere sehen sie als eine Fettemulsion an." Auf Grund aller Ueberlegungen betreffend Natur und Strukturen der Plasmahaut kommen wir heute scheinbar zu einem non liquet. Sicher ist nur, daß die ursprüngliche *Overton*sche Theorie von einer zusammenhängenden Lipoidmembran fallen gelassen werden muß." ⟨cit. nach *Bechold*⟩.

Dieser Autor glaubt nun die verschiedenen, sich scheinbar widersprechenden Ansichten miteinander vereinbaren zu können, indem er die Ansicht vertritt, das durch eine Aenderung in der Dispersität der „Plasmagrenzschicht" ⟨wie man besser sagt, zumal es nicht erwiesen ist, ob es sich dabei überhaupt um eine Membran oder nur um eine Verdichtung des Protoplasma in der Zellrandzone handelt⟩, als Funktion der Selbstregulierung der Zellkolloide, auch die Durchlässigkeit der Grenzschicht eine jeweils andere wird, indem diese z. B. einmal für fettlösliche, ein anderesmal für wasserlösliche Stoffe durchlässig wird, sodaß die verschiedenen Theorien über den Stoffaustausch der Zelle, wie Ultrafilter, Fettemulsion, lipoide- oder eiweißartige Membran nur als verschiedene Phasen der Funktionsmöglichkeiten verschiedener Zellen aufzufassen sind, wobei die Zellkolloide durch Quellung und Entquellung auf specifische Reize hin

diese Variationen schaffen. Solche Reize sind gegeben einmal in der Aenderung der Electrolyte des Organismus, durch pH Verschiebungen und Hyper- oder Hypotonie, „Entstehung von Potentialdifferenzen und damit electromotor. Kräfte, begünstigt im kolloiden Medium des Organismus. Durch Stoffwechselvorgänge werden Electrolyte frei, sodaß an der Grenzfläche der Zelle nach außen Konzentrationsunterschiede von Jonen verschiedener Wanderungsgeschwindigkeiten entstehen. Membranen besitzen ungleichmäßige Durchlässigkeiten für verschiedene Jonen, adsorbieren manche stärker, andere nicht, Ursachen der Erregung sind insbesondere die H-Jonen-Konzentrationen auf der Seite, von welcher die Erregung ausgeht."

Wir sehen also, daß es sich bei den Permeabilitätsverhältnissen der Zellgrenzflächen um überaus komplizierte Verhältnisse handelt.

Die bisher darüber bestehenden Anschauungen gehen zum Teil noch weit auseinander und tragen zumeist hypothetischen Charakter. Endgültig feststehende Erkenntnisse sind noch nicht gewonnen, die geeignet wären, die notwendigen physiologischen Voraussetzungen und theoretischen Grundlagen für die Resorptionsfrage der Haut zu liefern. Die Lösung dieser Voraussetzungen und Grundlagen bleibt vornehmlich die Aufgabe der Kolloidchemie. Deshalb haben wir uns bei Außerachtlassung der theoretischen Gesichtspunkte besonders bemüht, einmal die in der bisherigen Literatur angegebenen wesentlichen Momente zu berücksichtigen und zum anderen mit Hilfe praktischer Versuche und der daraus gewonnenen Erfahrungen einen weiteren Beitrag zur Resorptionsfrage der Haut zu liefern.

Fassen wir die auf Grund unserer Versuche erzielten Resultate zusammen:

1. Im normalen menschlichen Harn können stets geringe Borsäure-Mengen festgestellt werden, die auf den Genuß von den natürlicherweise Borsäure enthaltenden Nahrungsmitteln zurückzuführen sind. Diesem Umstand muß daher bei Anstellung von Versuchen über die Borsäure-Resorption der Haut Rechnung getragen werden.

2. Bei Anwendung von $2^1/_2$ stündigen Fußbädern mit wässrigen und alkoholischen Borsäure-Lösungen von indifferenter Temperatur konnte keine Borsäure-Aufnahme durch die intakte Haut nachgewiesen werden.

3. Unter veränderten Versuchsbedingungen, die eine Resorption der Borsäure durch die Haut vielleicht begünstigen konnten, wie wiederholte und gründliche Waschungen vor dem Bade mit Seife, Wasser, 20 %igem Alkohol, erhöhte Badetemperaturen von 40—43 Grad C und länger dauernde Badezeit, war ebenfalls keine Borsäure-Aufnahme durch die Haut aus dem Fußbade festzustellen.

4. Erst bei Verlängerung der Badezeit auf 5 Stunden und Vergrößerung der Haut-Resorptionsfläche durch Anwendung von Vollbädern war es möglich, eine percutane Borsäure-Resorption nachzuweisen. Diese ist an einem deutlichen Anstieg der Borsäure-Ausscheidung im Urin einwandfrei zu erkennen, sie ist aber quantitativ sehr gering.

Tabellen.

Tabelle I. IX. Versuch ⟨Weber⟩ vom 18. bis 23. 4.

Badeflüssigkeit: 250 g Borsäure in 6 Ltr. Wasser.
Temperatur: 37 bis 40 Grad C.
Badedauer: 8,30 bis 11 Uhr.

Vorproben vom 18. bis 19. 4.

1.	Probe	7,30	Uhr =	0,0012	% Borsäure
2.	„	11,40	„ =	0,0008	„ „
3.	„	15,00	„ =	0,0006	„ „
4.	„	18,00	„ =	0,0004	„ „
5.	„	21,00	„ =	0,0008	„ „
6.	„	7,30	„ =	0,0009	„ „

Hauptproben nach dem Bade vom 19. bis 23. 4.

1.	Probe	11,40	Uhr =	0,0006	% Borsäure
2.	„	15,00	„ =	0,00085	„ „
3.	„	18,00	„ =	0,0002	„ „
4.	„	21,00	„ =	0,0009	„ „
5.	„	7,30	„ =	0,0013	„ „
6.	„	11,40	„ =	0,0009	„ „
7.	„	15,00	„ =	0,0013	„ „
8.	„	18,00	„ =	0,0009	„ „
9.	„	21,00	„ =	0,0012	„ „
10.	„	7,30	„ =	0,0013	„ „
11.	„	15,00	„ =	0,001	„ „
12.	„	7,30	„ =	0,0012	„ „
13.	„	15,00	„ =	0 001	„ „
14.	„	21,00	„ =	0,0013	„ „
15.	„	7,30	„ =	0,0014	„ „
16.	„	11,40	„ =	0,001	„ „
17.	„	15,00	„ =	0,0008	„ „
18.	„	18,00	„ =	0,0007	„ „
19.	„	21,00	„ =	0,001	„ „
20.	„	7,30	„ =	0,0013	„ „

Tabelle II. Versuch XX vom 20. bis 23. 7.

Badeflüssigkeit: 250 g Borsäure in 6 Ltr. Wasser.
Temperatur: 37 bis 40 Grad C.
Badedauer: 5 Stunden (8,30 bis 13,30 Uhr).

Vorproben vom 20 bis 21. 7.

1.	Probe	9,00	Uhr =	0,0003	% Borsäure
2.	„	12,00	„ =	0,0001	„ „
3.	„	15,00	„ =	0, . .	„ „
4.	„	18,00	„ =	0,0001	„ „
5.	„	21,00	„ =	0,0002	„ „
6.	„	8,00	„ =	0,00025	„ „

Hauptproben nach dem Bade vom 21. bis 23. 7.

1.	Probe	12,00	Uhr =	0,0002	% Borsäure
2.	„	14,00	„ =	0,0012	„ „
3.	„	16,00	„ =	0,0024	„ „
4.	„	18,00	„ =	0,0018	„ „
5.	„	21,00	„ =	0,0023	„ „
6.	„	23,00	„ =	0,0014	„ „
7.	„	9,00	„ =	0,0008	„ „
8.	„	12,00	„ =	0,0003	„ „
9.	„	16,00	„ =	0,0001	„ „
10.	„	18,00	„ =	0,0002	„ „
11.	„	21,00	„ =	0,0002	„ „
12.	„	9,00	„ =	0,0003	„ „

Tabelle III. Versuch XXIV (Wegener) Wannenvollbad.

Badeflüssigkeit: 5 kg Borsäure in 120 Ltr. Wasser.
Temperatur: 37 Grad C.
Badedauer: 8,30 bis 12,30 Uhr.

Proben nach dem Bade:

1.	Probe	12,30	Uhr =	0,0008	% Borsäure
2.	„	15,00	„ =	0,002	„ „
3.	„	18,00	„ =	0,001	„ „
4.	„	nachts	„ =	0,0008	„ „
5.	„	12,00	„ =	0,0004	„ „
6.	„	15,00	„ =	0,0002	„ „
7.	„	18,00	„ =	0,0001	„ „
8.	„	nachts	„ =	0,0002	„ „
9.	„	9,00	„ =	0,0002	„ „
10.	„	12,00	„ =	0,0001	„ „

Tabelle IV. Versuch XXV ⟨Strauß⟩ Wannenvollbad.

Badeflüssigkeit: 5 kg Borsäure in 120 Ltr. Wasser.
Temperatur: 37 Grad C.
Badedauer: 8 Uhr bis 13 Uhr.

Hauptproben nach dem Bade:

1.	Probe	13,00	Uhr	= 0,0007	% Borsäure
2.	„	15,00	„	= 0,003	„ „
3.	„	18,00	„	= 0,0035	„ „
4.	„	21,00	„	= 0,002	„ „
5.	„	nachts	„	= 0,0004	„ „
6.	„	10,00	„	= 0,0008	„ „
7.	„	13,00	„	= 0,0007	„ „
8.	„	16,00	„	= 0,0005	„ „
9.	„	19,00	„	= 0,0004	„ „
10.	„	nachts	„	= 0,0008	„ „

Literatur-Verzeichnis.

1. *Bancroft, D.* und *Davis, Herbert:*
   Das Borsäureproblem. Chem. Zentr.-Blatt 1931 I. S. 1586.
2. *Bechold:*
   Die Colloide in Biologie und Medizin. 5. Aufl. Theod. Steinkopf 1929.
3. *Branthomme:*
   cit. nach *Hall* ⟨siehe Lit. V. 11⟩.
4. *Dodd, A. S.:*
   Chem. Zentr.-Blatt 1927 II. S. 2127.
5. *Dodd, A. S.:*
   Chem. Zentr.-Blatt 1929 I. S. 1116.
6. *Dodd, A. S.:*
   Chem. Zentr.-Blatt 1930 II. S. 1793.
7. *Dunn, J. T.* und *Ch. T. Bloxam:*
   Chem. Zentr.-Blatt 1929 I. S. 1116.
8. *Filehne, W.:*
   Berl. klin. Wochenschrift 1898, Nr. 3, S. 45.
9. *Fleischer, R.:*
   Habilit.-Schrift Erlangen 1877.
10. *Fleischer, R.:*
    Virchows Archiv 79, Bd. S. 558.
11. *Hall:*
    The Lancet 1899 Bd. i. S. 261.
12. *Hefter:*
    Arb. aus dem Reichsgesundheitsamt 1902, Bd. XIX.
13. *Jay, H.:*
    Comptes – Rendus 1895 121, 260.
14. *Jay, H.:*
    Ann. d. hyg. publ. industr. et. soc. III 37. 493 ⟨1897⟩.

15. *Jena, E.:*
Ergebnisse der hyg. Bakteriolog. Immunitätsforschung und exp. Therapie. IX. Bd. S. 564.

16. *Juhl:*
Deutsche Archive f. klin. Medizin, Bd. 35, S. 514.

17. *Kahlenberg, Louis:*
Journal of Biolog. Chemistry, Bd. 62, 1924/25.

18. *Kahlenberg L.* und *Barwasser:*
Journal of Biol. Chemistry 1928, Bd. 79.

19. *Lassar:*
Virchows Archiv 77 S. 170.

20. *Levin:*
Berl. klin. Wochenschrift 1883.

21. *Lipschütz:*
Archiv für Dermatologie u. Syphilis Bd. 74, S. 265 (1905).

22. *Du Mesnil:*
Deutsch. Archiv f. klin. Med. 50, 101. 51, 527. 52, (1892–94).

23. *Moog, O.:*
Hautfunktions-Prüfungen, Jena. Gustav Fischer, 1927.

24. *Neumann, R. O.:*
Arb. a. d. Reichsgesundheitsamt 19, 95 (1902).

25. *Partridga, William:*
Bors. in Kaffee. Chem. Zentr.-Blatt 1927 II S. 1216.

26. *Paschkis* und *Obermeyer:*
Zentr.-Blatt f. klin. Med. 1891, 4 S. 65.

27. *Peters:*
Zentr.-Blatt f. klin. Med. 1890 S. 937.

28. *Ritter, A.:*
Ueber die Resorptionsfähigkeit der menschlichen Haut. Diss. Erlangen 1883.

29. *Ritter, A.:*
Deutsch. Arch. f. klin. Med. 34, 143, (1884).

30. *Ritter, A.:*
Berl. klin. Wochenschrift 1886, S. 809.

31. *Rost, E.:*
Aus Hefter, Handbuch der exp. Pharmakologie III, 1. S. 440.

32. *Rost, E.*:
Arb. a. d. Reichsgesundheitsamt 19, 64 ⟨Jahrgang 1902⟩.
33. *Rost, E.:*
Arch. f. Anat u. Physiologie Suppl. 568 ⟨1899⟩.
34. *Rost, E.:*
Borsäure als Konservierungsmittel, Jul. Springer 1903.
35. *Rost, E.:*
Arch. f. Phys. 359 ⟨1903⟩.
36. *Sonntag, G.:*
Arb. a. d. Reichsgesundheitsamt 19, 110 ⟨1902⟩.
37. *Süssmann, O.*:
Arch. f. Hyg. 90 ⟨1922⟩.
38. *Schwenkenbecher:*
Arch. f. Anat. u. Phys. 121 ⟨1904⟩.
39. *Unna*:
Berl. klin. Wochenschrift 1883 Nr. 35.
40. *Unna*:
Aerztl. Vereinsblatt f. Deutschland 1885, S. 158.
41. *Vogel G.*:
Arch. Path. ⟨Virchow⟩ 156, 566 ⟨1899⟩.
42. *Winternitz*:
Arch. f. exp. Path. 28, 405 ⟨1891⟩.
43. *Winternitz*:
Verh. des deutsch. dermatolog. Congr. II, S. 322.
44. *Zipf, Karl*:
Chem. Zentr.-Blatt 1927, II, S. 1967–1968.

Ich nehme gerne Gelegenheit, an dieser Stelle Herrn Prof. Dr. *Schwenkenbecher* für die Anregung der Arbeit und seine freundliche Unterstützung sowie auch Herrn Oberarzt Privatdozenten Dr. *Eimer* für seine stete Hilfsbereitschaft meinen besten Dank auszusprechen.

Lebenslauf.

Am 9. März 1906 wurde ich in Hofgeismar als Sohn des Oberpostinspektor *Ph. Hahn* geboren. Nach Uebersiedlung meiner Eltern nach Hersfeld besuchte ich hier die Volksschule und anschließend das Staatliche Gymnasium. Mit dem Reifezeugnis für Obersekunda verließ ich die Schule und unterzog mich meiner zweijährigen praktischen Ausbildung im Maschinenbau zu dem Zwecke, mich für den Ingenieurberuf vorzubereiten. Da dieser Beruf mir jedoch nicht zusagte, ging ich mit 19 Jahren wieder auf das Gymnasium Hersfeld und erlangte Ostern 1928 das Reifezeugnis. Im Sommersemester 1928 ließ ich mich dann in Marburg als Studierender der Zahnheilkunde immatrikulieren und war zugleich seit Wintersemester 30/31 als stud. med. eingeschrieben. Nach mit „gut" bestandenem Physikum in der Zahnheilkunde (Anfang Wintersemester 29/30) studierte ich im Wintersemester 29/30 und im Sommersemester 30 in München und beschloß darauf mein Studium in Marburg, wo ich im Wintersemester 31/32 (meinem 8. Semester) mit „gut" meine Approbation als Zahnarzt erlangte. Anschließend arbeitete ich an meiner Doktorarbeit in der Medizinischen Klinik zu Marburg bei Herrn Prof. Dr. Schwenkenbecher über vorliegendes Thema. Im Sommer und Herbst 1932 habe ich dann in verschiedenen zahnärztlichen Praxen Vertretungen übernommen. Seit 1. Januar 1933 bin ich zu meiner weiteren Berufsausbildung in Hamburg als Assistenzarzt tätig und habe die Absicht, hier noch allgemeine Medizin zu studieren.

Meine akademischen Lehrer in Marburg und München waren die Herren Professoren:

Arndt, Baur, Boeminghaus, Borst, Brammer, Dittler, Eimer, Falk, Fliege, Geßner, Göppert, Hauenstein, Kranz, Kuntzendorf, Loebell, Nauck, Pfannenstiel, Ruete, Schwenkenbecher, Seidel, Schmidt, Wiedhopf, v. Zumbusch.

Carl Hahn
Zahnarzt.